

- ¹⁷ Kuiper JP. Venous pressure determination (direct method). *Dermatologica* 1966; 132: 206-17.
- ¹⁸ Mayberry JC, Moneta GL, DeFrang RD, Porter JM. The influence of elastic compression stockings on deep venous hemodynamics. *J Vasc Surg* 1991; 13: 91-9.
- ¹⁹ Partsch H. Besserung der venösen Pumpleistung bei chronischer Veneninsuffizienz durch Kompression in Abhängigkeit von Andruck und Material. *Vasa* 1984; 13: 58-64.
- ²⁰ Kuiper JP, Brakkee AJM. über die haemodynamischen Auswirkungen von Kompressionsstrümpfe. *Phlebol Proktol* 1988; 17: 202-7.
- ²¹ Hargens AR, Millard RW, Pettersson K, Johansen K. Gravitational haemodynamics and oedema prevention in the giraffe. *Nature* 1987; 329: 59-60.
- ²² Neumann HAM. Possibilities and limitations of transcutaneous oxygen tension measurements in chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc Clin Exp* 1990; 105 (Suppl): 1.
- ²³ Haid H, Löffler O, Mostbeck A, Partsch H. Die Lymphkinetik beim postthrombotischen Syndrom unter Kompressionsverbanden. *Med Klin* 1968; 63: 754-7.
- ²⁴ Stemmer R. Konzentrische und exzentrische Kompression. *Phlebol Proktol* 1984; 13: 53-7.
- ²⁵ Wuppermann Th, Pretschner DP, Holm I, Emter M. Nuklearmedizinische Messung des Intravasal- und Extravasalraumes an Wade und Fuss beim Gehen und Sitzen zum Vergleich zweier Arten der Kompressionstherapie. *Phlebol Proktol* 1987; 16: 175-83.
- ²⁶ Berg F van den, Wuppermann Th. Plethysmographische Ermittlung des Andruckes elastischer Kompressionsstrümpfe Anti-Thrombose-Strümpfe. *Swiss Med* 1980; 2: 4a.
- ²⁷ Jones NAG, Webb PJ, Rees RI, Kakkar VV. A physiological study of elastic compression stockings in venous disorders of the leg. *Br J Surg* 1980; 67: 569-72.
- ²⁸ Stemmer R, Marescaux J, Furderer Ch. Die Kompressionsbehandlung der unteren Extremitäten speziell durch Kompressionsstrümpfe. *Hautarzt* 1980; 31: 355-65.
- ²⁹ Stoberl Ch, Gabler S, Partsch H. Indikationsgerechte Bestrumpfung – Messung der venösen Pumpfunktion. *Vasa* 1989; 18: 35-9.
- ³⁰ Struckman J. Compression stockings and their effect on the venous pump – a comparative study. *Phlebology* 1986; 1: 37-45.
- ³¹ Raj TB, Goddard M, Makin GS. How long do compression bandages maintain their pressure during ambulatory treatment of varicose veins? *Br J Surg* 1980; 67: 122-4.
- ³² Tazelaar DJ. Het compressieverband, keuze en techniek van aanleggen. *Practitioner* 1987; 4: 973-8.
- ³³ Veer G van der, Eekhof JAH, Walma EP, et al. NHG-standaard varices. *Huisarts Wet* 1993; 36: 23-30.
- ³⁴ Horner J, Fernandes J, Fernandes E, Nicolaides AN. Value of graduated compression stockings in deep venous insufficiency. *Br Med J* 1980; 280: 820-1.

Aanvaard op 3 november 1993

Onlangs ontdekte frequente oorzaak van veneuze trombose: factor V Leiden, een gemuteerde factor V, resistent tegen inactivering door proteïne C

F.R.ROSENDAAL

Klassiek treedt veneuze trombose op na operaties, fracturen en immobilisatie. Soms ontstaat veneuze trombose zonder aanwijsbare oorzaak. Door de verbeterde profylaxe bij operaties en bij immobilisatie komen er zelfs relatief steeds meer gevallen van 'spontane' veneuze trombose. Bij een aanzienlijk deel van deze patiënten wordt een erfelijke tromboseneiging (trombofilie) vermoed. Toch kon tot voor kort bij slechts 10-20% van patiënten met familiale tromboseneiging een dergelijke afwijking gevonden worden.¹ Dat betrof dan deficiënties van de natuurlijke stollingsremmers proteïne C, proteïne S en antitrombine. Dit is in één jaar tijd drastisch veranderd.

RESISTENTIE TEGEN DE STOLLINGSREMMER GEACTIVEERD PROTEÏNE C

Begin 1993 werd door Dahlbäck et al. een afwijking beschreven die zij bij een aantal patiënten met veneuze trombose aantroffen.² Het proefje was van een verbluffende eenvoud: toevoeging van de stollingsremmer geactiveerd proteïne C aan het plasma van deze patiënten leidde niet tot de verwachte verlenging van de stollings-tijd (geactiveerde partiële tromboplastinetijd; APTT). Het was duidelijk dat het hier een afwijking in het proteïne C-systeem moest betreffen, maar niet dit natuurlijk

anticoagulans zelf, aangezien dat werd toegevoegd. Uit het laboratoriumwerk van Dahlbäck leek een tekort aan een nog onbekende cofactor nog het meest waarschijnlijk. In een familie kon hij bovendien aantonen dat de afwijking dominant overerfde, zodat het duidelijk was dat het hier ging om een nieuwe erfelijke oorzaak van trombose.

DE BALANS VAN HET STOLLINGSSYSTEEM

Het stollingssysteem bestaat uit een aantal eiwitten, procoagulantia en anticoagulantia (stollingsfactoren), die in een subtiële balans verkeren. Het grote aantal procoagulantia, die elkaar via verscheidene wegen kunnen activeren, zorgt ervoor dat de bloedstolling zeer snel kan verlopen. De anticoagulantia remmen de activiteit van de procoagulantia, en zorgen ervoor dat de stolling een lokaal proces blijft.

Het eindproduct van zowel het intrinsieke als het extrinsieke stollingspad is trombine, dat het oplosbare fibrinogeen kan omzetten in het onoplosbare fibrine. Geactiveerd trombine heeft een ambivalent karakter, omdat het enerzijds zijn eigen produktie versnelt door een positieve terugkoppeling via activering van factor VIII en factor V tot factor VIIIa en factor Va, en anderzijds zijn eigen produktie remt door stimulering van het proteïne C-systeem.

Tezamen met het membraaneiwit trombomoduline kan trombine proteïne C activeren tot geactiveerd proteïne C (APC). Op zijn beurt kan APC, wanneer zijn co-

Academisch Ziekenhuis, afd. Hematologie en Klinische Epidemiologie, Leiden.
F.R.Rosendaal, arts-epidemioloog, 3415 West Laurelhurst Drive NE, Seattle, WA 98105, USA.

factor proteïne S aanwezig is, factor Va en factor VIIIa weer inactiveren, en zo de productie van trombine weer tot staan brengen. Naast de remmende werking van het proteïne C-systeem is er ook nog een remmende werking van antitrombine (tot voor kort antitrombine III genaamd), dat de factoren IX, X en trombine remt, terwijl ook het fibrinolytische systeem een rol speelt in het intomen van de stolling. Dit is schematisch weergegeven in de figuur.

ONTREGELDE BALANS

Wanneer één van de stollingsfactoren onvoldoende aanwezig is, raakt de balans verstoord. Zo ontstaat bij afwezigheid van factor VIII of IX een bloedingsneiging: hemofilie. Terwijl hemofilie al tamelijk zeldzaam is, zijn tekorten van andere stollingsfactoren die tot een bloedingsneiging leiden (V, VII, XI, XIII) nog veel zeldzamer, met niet meer dan een paar patiënten in geheel Nederland. In het algemeen ontstaat er pas een bloedingsneiging bij een (vrijwel) volledig afwezig zijn van de stollingsfactor, dus bij homozygote, of in het geval van hemofilie, hemizygoten patiënten.

In dit opzicht zou men tekorten aan stollingsremmers zoals proteïne C en proteïne S als oorzaak van een ernstiger verstoring van de balans kunnen beschouwen, omdat hier al een verhoogde kans op ziekte, in casu trombose, bestaat bij heterozygote patiënten. Deze hebben gemiddeld 50% van het normale gehalte aan de factor in het bloed. Homozygote deficiënties van proteïne C en proteïne S zijn gelukkig zeldzaam, en leiden tot een buitengewoon ernstige tromboseneiging, die al kort na de geboorte tot uiting komt (purpura fulminans) en zonder adequate antistollingsbehandeling fataal is.^{3,4}

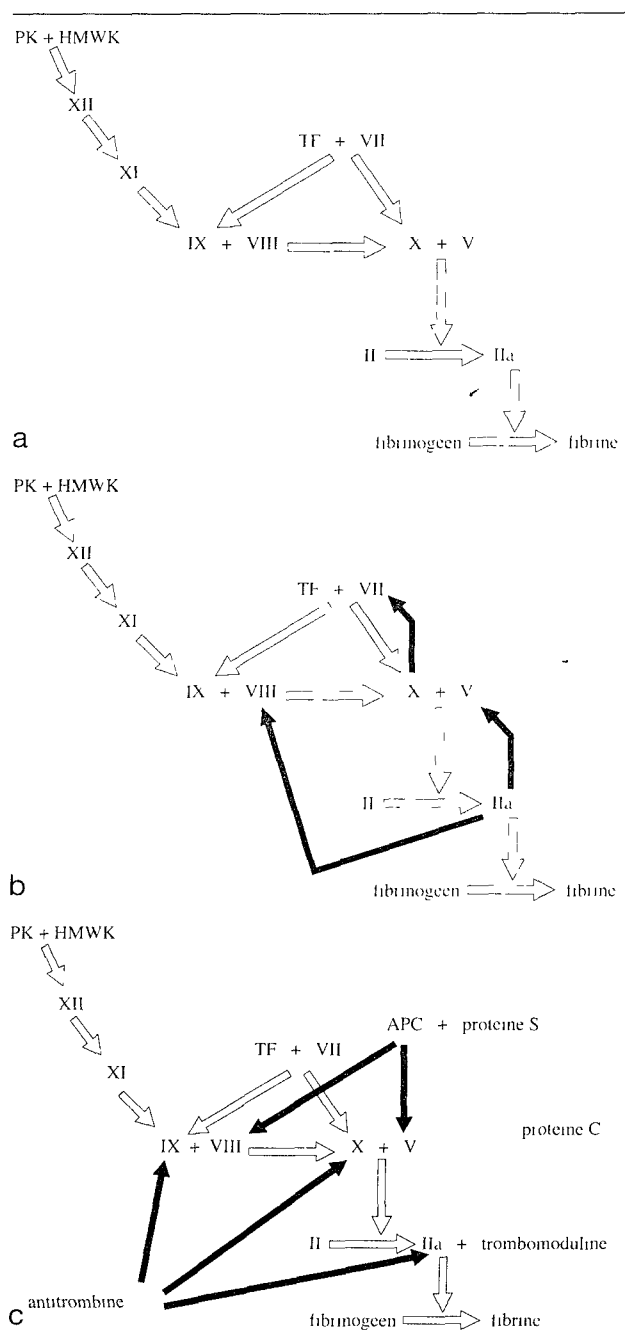
TROMBOFILIE

Naar analogie met hemofilie wordt van trombofilie gesproken wanneer er een neiging tot veneuze trombose bestaat. Behalve een aantal verworven vormen van trombofilie, waarvan aanwezigheid van een lupus-anticoagulans het belangrijkste is, bestaat er ook erfelijke trombofilie veroorzaakt door deficiënties van proteïne C, proteïne S of antitrombine. Men komt trombofilie op het spoor wanneer er sprake is van trombose op jonge leeftijd, vaak spontaan en recidiverend, en vooral wanneer er verscheidene gevallen in één familie voorkomen.

Enigszins afhankelijk van hoe streng deze criteria gehanteerd worden, werd tot dusver slechts bij 10-20% van de patiënten met familiale trombofilie een defect in de stolling gevonden, dat wil zeggen heterozygote deficiënties van proteïne C, proteïne S of van antitrombine.¹ De tromboseneiging manifesteert zich bij de patiënten in deze families doorgaans vanaf het 20e levensjaar: ongeveer de helft heeft voor het 40e jaar een veneuze trombose doorgemaakt. In vergelijking met individuen zonder deze deficiënties is de kans op trombose ongeveer 9 maal zo groot.⁵

RESISTENTIE TEGEN GEACTIVEERD PROTEÏNE C

Midden 1993 werd duidelijk dat APC-resistentie de belangrijkste oorzaak van trombose is: deze resistentie was



Het stollingsschema: activatie en remming. In het basismodel van het stollingssysteem (a) geven de pijlen aan welke stollingsfactoren elkaar kunnen activeren. De stollingsfactoren worden met hun nummers aangegeven (IIa = geactiveerde factor II); PK = prekallikreïne, HMWK = hoogmoleculair kininogeen; TF = 'tissue factor' (weefseltrypoplastine). PK en HMWK staan bovenaan het intrinsieke pad, TF en factor VII bovenaan het extrinsieke pad. In de afbeelding van acceleratie van de stolling (b) geven de donkere pijlen activering door positieve terugkoppeling weer. In de afbeelding van remming van de stolling (c) geven de dunne gearceerde pijlen activering van stollingsremmers weer, bijvoorbeeld activering van proteïne C tot geactiveerd proteïne C (APC), terwijl de donkere pijlen een inactiverende werking aangeven.

gevonden bij 3% van gezonde individuen, bij 20% van opeenvolgende (dus niet geselecteerde) patiënten met veneuze trombose, en bij 50% van patiënten met onverklaarde familiale trombofilie.^{6,7}

Het was echter nog steeds niet duidelijk welk defect aan de abnormale stollingsuitslag ten grondslag lag. De groep van Dahlbäck in Malmö was ervan overtuigd dat het om een deficiëntie van een nieuwe cofactor in het proteïne C-/proteïne S-systeem ging, en sloeg daarom de lange weg van zuivering van dit gepostuleerde eiwit in. In Leiden was inmiddels uit de grote reeks patiënten die in de 'Leiden thrombophilia study' getest waren en uit de al eerder bestudeerde families, een aantal patiënten bekend die geen enkele respons in de APC-gevoelighedstest vertoonden. Het leek aannemelijk dat deze patiënten homozygoot voor de afwijking waren, een vermoeden dat werd bevestigd door bij één van hen beide ouders te onderzoeken, die inderdaad beiden APC-resistent bleken.⁶

Met het plasma van deze patiënten werden de in de stolling klassieke mengproeven uitgevoerd. Toevoeging van normaal plasma aan het plasma van een vermoedelijk homozygote patiënt bleek de APC-resistentie op te heffen. Vervolgens werden de mengproeven herhaald met zogenaamde deficiënte plasma's, plasmamonsters waarin steeds één stollingsfactor ontbrak, zoals factor VIII, factor IX, factor V. Al deze deficiënte plasma's leidden tot opheffing van de APC-resistentie, behalve plasma dat deficiënt was aan factor V. De omgekeerde proef, toevoeging van gezuiverd factor V, leidde weer tot opheffing van de resistentie, en bevestigde dat het om factor V ging. Ook de resultaten van DNA-koppelingsonderzoek in een grote familie met APC-resistentie wezen in de richting van factor V.

Nu begon het moleculair-biologisch onderzoek. Zoals in de figuur te zien is, is factor V één van de twee stollingsfactoren die door APC geïnactiveerd worden. Aangezien bij de patiënten met APC-resistentie de factor V-concentratie en ook de stollingswerking van factor V normaal waren, waren er maar twee mogelijkheden: of factor V had een tot dusver onbekende rol in het activeren van proteïne C,⁸ of er was iets met de inactivatie van factor V door APC. Het laatste leek de simpelste verklaring, en daarom werd gezocht naar mutaties in de plaats van het factor V-molecuul waar factor Va normaal door APC wordt doorgeknipt. Er kon een mutatie worden aangetoond op de knipplaats voor APC, waar 1 nucleotide was vervangen: een guanine door een adenosine (G → A).⁹ Vervolgens bleek deze mutatie (met de naam: factor V Leiden) aantoonbaar in alle individuen bij wie een APC-resistentie was gevonden, en bij geen enkel individu zonder APC-resistentie.¹⁰ Inmiddels is deze mutatie bij APC-resistentie door verscheidene groepen onderzoekers bevestigd.^{11,13}

PREVALENTIE EN RISICO

Functioneel gezien is er overeenkomst tussen proteïne C-deficiëntie en APC-resistentie. In het eerste geval is er te weinig proteïne C-activiteit om factor Va snel genoeg te inactiveren; in het tweede geval is deze er wel, maar

wordt de knipplaats in factor Va niet herkend door proteïne C. In beide gevallen zou men dus kunnen spreken van factor Va-persistentie. Deze overeenkomst blijkt ook in het risico van trombose, dat bij beide afwijkingen ongeveer 7-10 maal zo groot is als normaal.

Het grote verschil is echter de frequentie van voorkomen. Proteïne C-deficiëntie komt voor bij minder dan 0,2% van gezonde individuen en bij enige procenten van patiënten met trombose. APC-resistentie daarentegen wordt gevonden bij 20% van patiënten met trombose, en bij 3% van gezonde individuen. Wij vonden onder 474 ongeselecteerde patiënten met een eerste veneuze trombose 92 patiënten die APC-resistentie hadden, van wie er 7 homozygoot voor de factor V Leiden-mutatie waren, en onder 474 gezonde controlepersonen vonden wij 14 heterozygote dragers.¹⁰

Een ander belangrijk verschil is het risico bij homozygote gendragers. Bij deficiënties van proteïne C en proteïne S leidt dit tot een ernstige tromboseneiging kort na de geboorte. Onder de 474 trombosepatiënten hadden wij 7 homozygote patiënten met APC-resistentie gevonden, die allen hun trombose op weliswaar jonge leeftijd, maar toch pas na het 20e levensjaar hadden gekregen. Het lijkt er daarom wel op dat het risico van trombose voor homozygoten voor factor V Leiden aanzienlijk hoger is dan voor heterozygoten, maar dat deze homozygote vorm veel minder ernstig is dan bij proteïne C- of proteïne S-deficiëntie. Dit is niet verwonderlijk, aangezien er nog een knipplaats voor APC op factor Va aanwezig is, zodat ook bij homozygote dragers van factor V Leiden enige inactivatie van factor Va via de andere knipplaats mogelijk is, wat bij volledige afwezigheid van proteïne C of diens cofactor proteïne S niet zo is.

ARTERIËLE TROMBOSE

Hoewel de parallel zeker niet volledig is, blijken steeds meer stollingsfactoren die een rol in veneuze trombose spelen, ook belangrijk in het risico van arteriële trombose, vice versa. Hoge concentraties van factor VII, factor VIII en fibrinogeen zijn risicofactoren voor ischemische hartziekten.^{14,15} Hoge concentraties van fibrinogeen en factor VIII blijken echter ook de kans op veneuze trombose te verhogen.^{16,17} Het is nog steeds onduidelijk of patiënten met trombofilie door deficiënties van proteïne C of proteïne S een verhoogde kans op arteriële trombose hebben, hoewel er wel aanwijzingen in die richting zijn, met name voor de relatie tussen proteïne S-deficiëntie en perifere vaatandoeningen.¹⁸ Wat betreft APC-resistentie zijn hierover nog weinig gegevens. Toekomstig onderzoek zal moeten uitwijzen in hoeverre APC-resistentie een rol speelt bij arteriële trombose. Indien dit zo is, zal dit bijna per definitie een belangrijke rol zijn, gezien de hoge prevalentie van de mutatie.

KLINISCHE IMPLICATIES

Deze ontwikkelingen leiden tot twee klinische vragen: ten eerste, of en hoe wij personen met APC-resistentie moeten behandelen, en ten tweede, bij welke patiënten gezocht zou moeten worden naar APC-resistentie. Gezien de hoge genfrequentie van 3% bij gezonde perso-

nen, wat inhoudt dat een half miljoen Nederlanders drager is van deze mutatie, kunnen de consequenties van de verschillende opties groot zijn.

BEHANDELING

Ten aanzien van de behandeling ligt het voor de hand vooralsnog dezelfde benadering te kiezen als bij trombofilie door één van de al langer bekende oorzaken. Dit beleid is gebaseerd op een afweging van het risico van trombose zonder behandeling, en het risico van complicaties, in casu bloedingen bij behandeling met orale anticoagulantia. Vanzelfsprekend zal antistollingsbehandeling gegeven worden in al die gevallen waar dit ook gebeurt bij patiënten zonder trombofilie, dat wil zeggen bij acute trombose en in omstandigheden met een groot risico van trombose, zoals operaties en immobilisatie. Hoewel hier geen gegevens over zijn, lijkt het gezien het biologische mechanisme van APC-resistentie niet waarschijnlijk dat men bij het instellen van de antistollingsbehandeling beducht zal moeten zijn voor zogenaamde cumarineneecrose (dat is huidnecrose die kan optreden bij het begin van de antistollingsbehandeling), zoals kan optreden bij proteïne C-deficiëntie.¹⁹

Langdurige behandeling? Over langdurige behandeling ter preventie van trombose is ook voor de andere vormen van trombofilie geen consensus. In de meeste centra meent men echter dat er zeker geen indicatie voor levenslange antistollingsbehandeling is voor patiënten die nog nooit trombose hebben doorgemaakt, en de meeste behandelend artsen neigen er toe ook na een eerste trombose nog geen langdurige behandeling voor te schrijven. Alleen bij recidiverende tromboses wordt overgegaan tot levenslange antistollingsbehandeling. Hoewel het niet zeker is hoe rationeel dit is, is er iets voor te zeggen al na een eerste trombose langdurige profylaxe voor te schrijven wanneer dit een ernstige longembolie betrof, of wanneer er ernstig verlopen tromboembolieën in de familieanamnese zijn.

Zwangerschap en kraambed. Zwangerschap en kraambed zijn omstandigheden met een verhoogd tromboserisico waarvoor in normale omstandigheden geen antistollingsbehandeling gegeven wordt. Ook hier moeten wij voor het beleid bij APC-resistentie voorlopig afgaan op wat bekend is uit onderzoek bij de andere vormen van trombofilie. Daar blijkt het risico van trombose post partum 10-30% te bedragen.^{20, 21} Aangezien met 6 weken antistollingsbehandeling post partum kan worden volstaan, is het aan te raden alle vrouwen met trombofilie, inclusief die met APC-resistentie, post partum anticoagulantia voor te schrijven, ook de vrouwen die nog nooit trombose doormaakten. Wat betreft de zwangerschap is het minder eenvoudig tot een advies te komen, enerzijds omdat rekening gehouden moet worden met mogelijk teratogene effecten van orale anticoagulantia,²² zodat gedurende een belangrijk deel van de zwangerschap heparine-injecties gegeven zullen moeten worden, anderzijds omdat de analogie met andere vormen van trombofilie geen duidelijke oplossing biedt. Hier lijkt het er namelijk op dat vooral bij antitrombine-deficiëntie het risico van trombose tijdens de zwangerschap ver-

hoogd is, maar dat dit veel minder geprononceerd is voor deficiënties van proteïne C of van proteïne S.²¹ Ons huidige beleid is daarom gedurende de zwangerschap alleen antistollingsbehandeling te geven aan vrouwen die deze ook al vóór de zwangerschap kregen.

Orale anticonceptie. Een belangrijk probleem ten slotte is het gebruik van orale contraceptiva door vrouwen met trombofilie. Er is weinig twijfel dat pilgebruik de kans op trombose bij vrouwen met deficiënties van proteïne C, proteïne S en vooral antitrombine aanzienlijk vergroot.²³ Ook bij APC-resistentie lijkt dit het geval. Het is niet geheel duidelijk tot welke consequenties dit zou moeten leiden. Het screenen van alle vrouwen die voor een anticonceptieadvies komen, lijkt niet wenselijk. Wel zou aandacht gegeven kunnen worden aan de familieanamnese, en vanzelfsprekend de eigen voorgeschiedenis van de patiënte, wat betreft trombose. Als er al eerder trombofilie is vastgesteld, en zelfs wanneer er al een trombose is opgetreden, is het beleid nog steeds niet simpel, aangezien iedere andere vorm van anticonceptie, behalve sterilisatie, minder betrouwbaar is dan de pil,²⁴ en dus leidt tot ongewenste zwangerschappen, en daardoor zelfs tot een aantal tromboses. Wanneer een vrouw orale anticoagulantia gebruikt, zodat het risico van trombose vrijwel nihil is, is de pil overigens eerste keuze als anticonceptivum, teneinde ongewenste zwangerschappen onder antistollingsbehandeling te voorkomen. Omdat APC-resistentie zo'n hoge prevalentie heeft, zou het wel een belangrijk deel van de tromboses onder pilgebruikende jonge vrouwen kunnen verklaren. Het is daarom gewenst dat deze relatie nader onderzocht wordt.

DIAGNOSTIEK

De wenselijkheid van diagnostiek naar APC-resistentie hangt af van de consequenties die aan de uitslag verbonden worden. Dit betreft dan vooral het alert kunnen zijn op een verhoogde kans op trombose bij risicosituaties, en een adequaat antistollingsbeleid in die omstandigheden. Dit impliceert dat het nut van diagnostiek naar APC-resistentie voor een groot deel afhangt van het reguliere antistollingsbeleid bij patiënten zonder APC-resistentie. Indien bij hen al in alle situaties met een verhoogd risico, zoals operaties, gipsimmobilisatie en dergelijke, antistollingsbehandeling wordt gegeven, lijkt er weinig voordeel aan verbonden patiënten te testen op APC-resistentie: zij zullen immers toch altijd al antistollingsbehandeling krijgen wanneer dat nodig is. Indien het antistollingsbeleid minder ruim is, is de patiënt wel gebaat bij kennis omtrent een mogelijk verhoogd risico van trombose.

Naar deficiënties van proteïne C, proteïne S en antitrombine wordt doorgaans alleen gezocht als er een gereede voorafkans is dat een patiënt een dergelijke deficiëntie heeft. Dit geldt vanzelfsprekend voor familieleden van personen met een deficiëntie en voor patiënten die voldoen aan criteria van familiale belasting of (recidiverende of spontane) trombose op jonge leeftijd. Dit laatste leidt tot een trefkans van 10-20%. Met deze redenering is het logisch alle patiënten met veneuze

trombose te testen op APC-resistentie: van hen zal immers ongeveer 20% de mutatie dragen. Men zal ook, geheel analoog aan de andere vormen van trombofilie, diagnostiek verrichten bij eerste- en tweedegraads familieleden van patiënten met APC-resistentie. Aangezien trombose uitermate zeldzaam is voor het 16e levensjaar, lijkt het niet aangewezen jongere kinderen te testen.

De afwijking kan zowel worden vastgesteld met de stollingstest zoals die door Dahlbäck ontwikkeld is, als op het niveau van het erfelijkheidsmateriaal, waarop direct de factor V Leiden-mutatie kan worden aangetoond. Bij patiënten die antistollingsbehandeling ontvangen of een verlengde APTT hebben, is de stollingstest niet bruikbaar.

CONCLUSIE

APC-resistentie is een frequent voorkomende afwijking, die een groot deel van de veneuze tromboses verklaart. Toekomstig onderzoek zal zich richten op het opheleiden van de nog niet verklaarde tromboses, waarbij gezocht zal worden naar nog onbekende defecten, en de interactie tussen APC-resistentie en andere risicofactoren.

Ik dank F.J.M. van der Meer, internist, en dr. P.H. Reitsma, moleculair bioloog, voor hun bijdrage aan dit artikel.

LITERATUUR

- ¹ Allaart CF, Briët E. Familial venous thrombophilia. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, editors. Haemostasis and thrombosis. Ch 61. Edinburgh: Churchill Livingstone. 1994;1349-60.
- ² Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:1004-8.
- ³ Branson HE, Marble R, Katz J, Griffin JH. Inherited protein C deficiency and coumarin-responsive chronic relapsing purpura fulminans in a newborn infant. *Lancet* 1983;ii:1165.
- ⁴ Mahasandana C, Suvatte V, Marlar RA, Johnson MJ, Jacobson LJ, Hathaway WE. Neonatal purpura fulminans associated with homozygous protein S deficiency. *Lancet* 1990;335:61-2.
- ⁵ Allaart CF, Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM, Briët E. Increased risk of venous thrombosis in carriers of hereditary protein C deficiency defect. *Lancet* 1993;341:134-8.
- ⁶ Koster T, Rosendaal FR, Ronde H de, Briët E, Vandenbroucke JP, Bertina RM. Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet* 1993;342:1503-6.
- ⁷ Svensson PJ, Dahlbäck B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med* 1994;330:517-22.
- ⁸ Dahlbäck B, Hildebrand B. Inherited resistance to activated protein C is corrected by anticoagulant cofactor activity found to be a property of factor V. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91:1396-400.
- ⁹ Bertina RM, Kpeleman RPC, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, Ronde H de, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C. *Nature* 1994;369:64-7.
- ¹⁰ Rosendaal FR, Bertina RM, Reitsma PH. Evaluation of activated protein C resistance in stored plasma. *Lancet* 1994;343:1289-90.
- ¹¹ Greengard JS, Sun X, Xu X, Fernandez JA, Griffin JH, Evatt B. Activated protein C resistance caused by Arg506Gln mutation in factor Va. *Lancet* 1994;343:1361-2.
- ¹² Voorberg J, Roelse J, Koopman R, Buller H, Berends F, Cate JW ten, et al. Association of idiopathic venous thromboembolism with single point-mutation at Arg⁵⁰⁶ of factor V. *Lancet* 1994;343:1535-6.
- ¹³ Zöller B, Dahlbäck B. Linkage between inherited resistance to activated protein C and factor V gene mutation in venous thrombosis. *Lancet* 1994;343:1536-8.

- ¹⁴ Meade TW, Mellow S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WRS, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986;ii:533-7.
- ¹⁵ Rosendaal FR, Briët E, Stibbe J, Herpen G van, Gevers Leuven JA, Hofman A, et al. Haemophilia protects against ischaemic heart disease: a study of risk factors. *Br J Haematol* 1990;75:525-30.
- ¹⁶ Koster T, Rosendaal FR, Velden PA van der, Briët E, Vandenbroucke JP. Factor VII and fibrinogen levels as risk factors for venous thrombosis: a case-control study of plasma levels and DNA polymorphisms - The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1994;71:719-22.
- ¹⁷ Koster T, Rosendaal FR, Meer FJM van der, Colly LP, Trienekens PH, Vandenbroucke JP. The Leiden thrombophilia study (LETS): risk factors for venous thrombosis [abstract]. *La Revista de Investigación Clinica* 1994; Suppl:216.
- ¹⁸ Allaart CF, Aronson DC, Ruys Th, Rosendaal FR, Bockel JH van, Bertina RM, et al. Hereditary protein S deficiency in young adults with arterial occlusive disease. *Tromb Haemost* 1990;64:206-10.
- ¹⁹ Broekmans AW, Bertina RM, Loeliger EA, Hofmann V, Klingemann HG. Protein C and the development of skin necrosis during anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1983;49:251.
- ²⁰ Conard J, Horellou MH, Dreden P van, Lecompte T, Samama M. Thrombosis and pregnancy in congenital deficiencies of AT III, protein C or protein S: study of 78 women. *Thromb Haemost* 1990;63:319-20.
- ²¹ Stefano V de, Leone G, Mastrangelo S, Tripodi A, Rodeghiero F, Castaman G, et al. Thrombosis during pregnancy and surgery in patients with congenital deficiency of antithrombin III, protein C, protein S. *Thromb Haemost* 1994;71:799-800.
- ²² Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. *Am J Med* 1980;68:122-40.
- ²³ Pabinger I, Schneider B, and the GTH study group on natural inhibitors. Thrombotic risk of women with hereditary antithrombin III-, protein C- and protein S-deficiency taking oral contraceptive medication. *Thromb Haemost* 1994;71:548-52.
- ²⁴ Trussell J, Hatcher RA, Cates W Jr, Stewart FH, Kost K. A guide to interpreting contraceptive efficacy studies [review]. *Obstet Gynecol* 1990;76:558-67.

Aanvaard op 12 augustus 1994

Bladvulling

Bezwaren tegen schuin schrijven

Eerstbeginnenden hebben minder moeite en tijd nodig voor het aanleeren van loodrecht- dan schuinschrift. Ook ouderen kunnen zich zeer spoedig het schrift eigen maken, dat naar enkelen mij reeds mededeelden voor de oogen slechts weinig vermoeiend is.

Is het in den aanvang misschien minder mooi, het is in allen geval duidelijker, vordert weinig tijd, en, wat misschien de zuinigen zal overhalen, verslindt minder papier.

De benaming loodrecht-schrift dunkt mij beter dan steil-schrift, omdat de eerste naam den vereischten stand der letters juist aangeeft.

(Ned Tijdschr Geneesk 1894; 38 II: 381.)

To ent or not to ent?

New-York. - Door de anti-vaccinisten wordt nog geregeld de zaak der inenting tegengewerkt. Zij worden daarin gesterkt door een onlangs alhier gegeven rechterlijke uitspraak, dat iedere 'compulsory vaccination ordinance' onwettig is.

(Berichten Buitenland. Ned Tijdschr Geneesk 1894; 38 II: 67.)